脂多糖引起炎症反应的表观遗传学机制及其营养调控

陈静波　董国忠*　孙雅望　张　翥

（西南大学动物科技学院，重庆市牧草与草食家畜重点实验室，重庆 400716)

摘　要：在动物实际生产中，空气、饮水、饲料和粪便中广泛存在脂多糖，此外热应激和饲喂高精料饲粮等也使消化道产生较多脂多糖。脂多糖进入体内后可引起机体发生炎症反应。研究脂多糖引起炎症反应的分子机制及其调控途径，对于提高动物健康水平和生产性能具有重要的意义。从表观遗传学角度，可以在分子层面更加深入透彻地认识炎症反应的发生机制。另外，营养因素和表观遗传变化之间存在密切的关系。本文就脂多糖引起炎症反应的表观遗传学机制及其营养调控做一综述。

关键词：脂多糖；炎症反应；表观遗传；机制；营养调控

中图分类号：S852.2

炎症反应对于机体是一种防御行为，在受伤、应激或病原体入侵时都可以促使机体发生炎症反应，产生一些促炎因子，同时也会产生一些抗炎因子。促炎因子和抗炎因子的平衡对维持机体的健康非常重要，一旦失衡将会造成急性系统性炎症等症状，对机体组织造成损伤。脂多糖（LPS）引起的炎症反应的免疫学机制已有许多研究，但是在基因层面的研究相对较少，特别是近年来兴起的表观遗传学方面的研究不多。要想真正透彻了解炎症反应的发生发展机制，从表观遗传学方面去研究必不可少。同时，研究饲粮对炎症反应的表观遗传学调控具有重要实践意义。

1　LPS 与炎症反应

LPS 又称内毒素或热原，是革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分。正常情况下细菌的 LPS 没有毒性，当受到刺激或细菌死亡时释放出的游离 LPS 具有毒性，能引起机体产生免疫反

收稿日期：2017-06-14

基金项目：国家自然科学基金面上项目（31672448）；重庆市科委社会民生科技创新专项（cstc2016shmszx80078）

作者简介：陈静波（1993—），男，四川乐山人，硕士研究生，主要从事动物营养与免疫研究。E-mail: 1195246816@qq.com

*通信作者：董国忠，教授，博士生导师，E-mail: gzdong@swu.edu.cn

应。LPS 非常稳定，只有在 160 ℃以上的温度下加热 2~4 h，或者用强酸、强碱或强氧化性物质在沸水中煮 30 min 才能破坏其生物活性。而且 LPS 存在广泛，空气、水、饲料和粪便中都可以检测到不同浓度的 LPS[1]。另外，热应激和反刍动物的高精料饲粮等都可造成胃肠道中产生较多的 LPS[2]。LPS 一旦进入血液循环或是淋巴系统将会跟单核细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和中性粒细胞等作用，刺激炎症因子的产生。LPS 首先与 LPS 结合蛋白（LBP）结合成 LPS-LBP 复合物，这使 LPS 的生物活性显著增强[3]。LPS-LBP 复合物能够被细胞表面的 CD14 和髓样分化蛋白 2(MD2)受体识别并结合，接着 CD14 将 LPS-LBP 复合物递呈给 Toll 样受体（TLR），激活髓样分化因子 88（MyD88）依赖性信号通路和 TLR 结构域衔接蛋白（TRIF）依赖性信号通路，激活丝裂原活化蛋白激酶（MAPK），并激活核转录因子-κB（NF-κB），从而活化 MAPK/NF-κB 信号通路，激活的 NF-κB 进入细胞核内，与相关基因的启动子作用，从而促进炎症因子或趋化因子的释放，如肿瘤坏死因子（TNF-α）、白细胞介素（IL）-1 和 IL-6 等，引起炎症反应[4-9]。

2 LPS 诱导的炎症反应与表观遗传学

表观遗传学是研究在 DNA 碱基序列不变的情况下，由于 DNA 状态或是染色质形态发生变化，影响了相关基因的表达，使机体表型发生变化的一门科学。表观遗传学中可以通过组蛋白修饰、DNA 甲基化和 microRNA 的调控来影响炎症反应中相关信号通路物质和炎症因子的表达，从而影响炎症反应。

2.1 组蛋白修饰与 LPS 诱导的炎症反应

组蛋白是真核生物染色质的基本结构蛋白质，是与 DNA 结合最为密切的蛋白质。哺乳动物的组蛋白有 5 种成分，即 H1、H2A、H2B、H3、H4。其中 H2A、H2B、H3、H4 各有 2 个单体并共同形成八聚体，在八聚体外缠绕着长度为 146 个碱基对的 DNA；H1 则线性连接八聚体而形成 1 个个串联的核小体。组蛋白的 N 端由于伸出核小体外，因此极不稳定，尤其是组蛋白 H3 和 H4。因此，组蛋白经常受到不同的化学修饰，如乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等[10-11]。甲基化一般抑制基因表达，乙酰化一般促进基因表达。

最早发现由 LPS 诱导炎症基因染色质结构变化的证据是 1999 年的小鼠试验，该试验发现由于 LPS 的刺激，巨噬细胞 *IL*-12 基因启动子区域发生快速的核小体移位，从而改变了染色质形态，导致 IL-12 的释放[12]。环氧化酶 2（COX-2）是参与 LPS 诱导的炎症反应中的一

种关键酶。在 LPS 诱导的炎症反应中发现 COX-2 调控区域的染色质结构发生了变化，LPS 能引起 *COX*-2 基因处组蛋白 H4 第 12 位的赖氨酸（H4K12）乙酰化，促进 *COX*-2 基因的表达；增加乙酰化酶复合物也能提高 COX-2 的活性[13]。巨噬细胞中 *COX*-2 基因启动子处组蛋白 H3 上发生的磷酸化和乙酰化，也可以使 *COX*-2 被活化。丁酸钠是一种组蛋白去乙酰化抑制剂，丁酸钠能够增强 H3 的乙酰化，增加 *COX*-2 基因的表达。加入 MAPK 抑制剂会引起 LPS 诱导炎症反应中 H3 的乙酰化和磷酸化发生改变，这说明丁酸钠增强 LPS 诱导的 *COX*-2 基因表达是通过 MAPK 依赖性信号通路引起的[14]。组蛋白去甲基化酶 3（Jmjd3）是 Jumonji 家族中的一种酶，该酶可以擦除组蛋白标记。当 LPS 刺激巨噬细胞后能快速地通过 NF-κB 通路诱导 Jmjd3 产生。Jmjd3 能够跟多聚梳类蛋白（PcG）靶位基因结合，阻止 PcG 对基因表达的抑制作用，从而调控炎症基因的表达。持续的 IL-4 处理可以激活 Jmjd3，使信号传导及转录因子 *STAT*6 启动子处三甲基化的组蛋白 H3 第 27 位的赖氨酸（H3K27me3）抑制被解除[15]。研究还发现，LPS 刺激树突状细胞后，组蛋白 H3 第 10 位的丝氨酸（H3S10）能被磷酸化，这可能在 NF-κB 的招募过程中起了很大作用。有研究也证明了 H3S10 的磷酸化与基因转录相关[16]。

组蛋白去乙酰化酶（HDAC）是一类参与炎症反应的关键酶，在炎症反应中具有多重作用。HDAC 同时参与促炎因子和抗炎因子的表达，既可以上调炎症因子的表达，也可以下调炎症因子的表达。LPS 诱导的炎症反应中几乎所有的 HDAC 能被激活。HDAC 通常是被一些特定的靶蛋白招募到靶位基因启动子处对染色质进行调节，而不是直接作用于 DNA。在炎症反应中，HDAC 有可能通过抑制抗炎基因的表达，使促炎基因得以表达。在巨噬细胞中 HDAC3 缺乏时，几乎一半的 LPS 诱导的炎症基因的表达出现障碍，特别是 LPS 诱导的干扰素-β（IFN-β）依赖性通路几乎全部受阻。有报道称，在 *HDAC*3 基因缺陷的巨噬细胞中，IFN-β的分泌出现障碍，也影响了信号传导及转录激活因子 1（*STAT*1）基因的表达量[17]。后来还发现，在 *HDAC*3 基因缺陷的巨噬细胞中 *COX*-1 基因出现过表达现象，这可能的原因是 COX-1 的抑制剂的表达是依赖于 IFN-β和 STAT1 通路的，抑制剂的表达量减少，导致 *COX*-1 基因的过表达[18]。另外，HDAC6 和 HDAC7 都参与了巨噬细胞中 LPS 诱导的炎症基因的表达，HDAC7 的同种型 HDAC7-u 能促进 TLR 诱导的促炎基因[如内皮素 1(*Edn*-1）]的表达[19]；巨噬细胞中 HDAC6 活性受到抑制时，LPS 诱导的炎症反应中促炎因子的释放会

受到抑制[20]。在 LPS 诱导的炎症反应中，增加 HDAC1 会抑制 *COX*-2 基因的表达，*HDAC*8 基因的过表达也会诱导 *COX*-2 基因的表达受到抑制[13]。所以，HDAC 几乎在整个炎症反应中都有着重要的作用。

HDAC 抑制剂（HDACi）能够抑制 HDAC 的去乙酰化作用，在不同的细胞中 HDACi 也具有不同的功能，可以是促炎的，也可以是抗炎的。曲古抑菌素 A（TSA）是一种 HDACi，它能促进一些巨噬细胞中 LPS 诱导的炎症基因（如 *Cox*-2）的表达；同时它也能抑制一些基因的表达，如 *IL*-12*p*40、CC 趋化因子 7(*Ccl*-7)和 *Edn*-1[21]。诱导型一氧化氮合酶（iNOS）也是参与炎症反应的一种关键酶，TSA 能够抑制其表达，TSA 和 LPS 处理巨噬细胞后乙酰化水平普遍增加，导致周期蛋白依赖性激酶 8 连接于 *iNOS* 的启动子区域而形成复合物，从而抑制基因的表达[22]。

为防止过度的炎症反应对机体造成伤害，机体对炎症反应具有一定的负反馈调节作用。RelB 是 NF-κB 中的一员，在败血症和一些急性炎症反应引起的严重系统性炎症中，RelB 可以使组蛋白 H3 第 9 位的赖氨酸(H3K9)甲基转移酶（G9a）跟异染色质相关蛋白 1（HP1）结合形成复合物，该复合物会结合于炎症基因（如 *IL*-1）的启动子区域从而抑制基因的表达。当该复合物与 *TNF-α*的启动子区域结合时，G9a 会使 H3K9 发生甲基化，同时 HP1 蛋白又能招募 DNA 甲基转移酶（DNMT3a 和 DNMT3b）来甲基化启动子区域的 DNA，通过 DNA 甲基化和组蛋白甲基化来共同抑制 TNF-α的表达[23]。在 LPS 诱导的炎症反应中，组蛋白 H2A 的第 119 位赖氨酸（H2AK119）可以发生泛素化，H2AK119 的泛素化一般会抑制炎症物质的表达，如趋化因子 CCL5、CXCL10 和 CXCL2[24]。

有时基因的启动子处会发生多种表观遗传学变化。如在肠上皮细胞中，当受到 LPS 刺激时 IL-8 基因处的 H3 上会陆续发生乙酰化和组蛋白 H3 第 4 位的赖氨酸（H3K4）、组蛋白 H3 第 9 位的赖氨酸（H3K9）以及组蛋白 H3 第 27 位的赖氨酸（H3K27）的甲基化，由于 H3K27 上发生的三甲基化对基因的表达具有很强的抑制作用，所以最终表现为抑制基因表达[25]。

LPS 诱导的炎症反应中的表观遗传变化除了在免疫细胞中发生，在其他类型的细胞中也会发生。最近发现，LPS 能诱导急性肾炎的发生，在 LPS 感染小鼠 1 h 后肾组织中组蛋白赖氨酸的总乙酰化程度以及 H3K9、组蛋白 H3 第 18 位的赖氨酸（H3K18）、组蛋白 H3 第 23

位的赖氨酸（H3K23）和组蛋白 H3 第 56 位的赖氨酸（H3K56）的乙酰化程度均明显升高[26]。用 LPS 处理的神经细胞中发现，*Jmjd2b* 基因的表达量显著升高，H3K9 处的三甲基化水平（H3K9me3）明显降低，这些表观遗传变化也被证明发生在 *IL*-1β和 *IL*-2 基因的启动子处[27]。

2.2　DNA 甲基化与 LPS 诱导的炎症反应

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶（DNMT）的作用下，以 S-腺苷甲硫氨酸（SAM）作为甲基供体，把甲基转移到胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸（CpG）中胞嘧啶的第 5 位碳原子上的过程[28]。哺乳动物的 DNA 甲基化一般发生在基因富含 CpG 序列的 CpG 岛上。CpG 岛大多位于基因的启动子处，因此 DNA 甲基化会抑制基因的表达。

在 LPS 诱导的炎症反应的过程中 DNA 甲基化扮演着重要的角色。早在 1987 年就有报道指出，LPS 诱导炎症反应中 IL-1β的产生受到 DNA 甲基化的调控；用 DNA 甲基化抑制剂 5-氮杂 2-脱氧胞苷（5-azadC）处理单核细胞后，受 LPS 刺激时 *IL*-1*β*基因的表达量明显升高[29]。近些年也有类似的报道，给人的单核细胞中提供 DNA 甲基化所需的甲基供体 SAM 后，LPS 刺激时炎症反应明显受到抑制[28]。细胞因子信号抑制物 1（SOCS1）是一种 LPS 诱导炎症反应中的负性调节因子，它能抑制促炎因子（如 TNF-α和 IL-6）的释放。DNMT1 能使 *SOCS*1 的启动子发生甲基化，抑制 *SOCS*1 基因的表达，增加促炎因子的释放。5-氮杂 2-脱氧胞苷(5-azadC)能减弱 DNMT1 对 *SOCS*1 的甲基化作用，从而保证 *SOCS*1 基因的表达[30]。

在肠上皮细胞中，TLR4 的调控受 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化的影响；DNA 甲基化和组蛋白修饰同样影响 *TNF-α*基因的表达[31]。长期寄生在胃中的幽门螺杆菌（HP）是一种革兰氏阴性菌，其 LPS 会引起胃黏膜的一些炎症反应并激活多种致癌途径；HP 会诱导胃上皮细胞 DNA 甲基化的降低，促进炎症反应的发生。HP 还诱导抑癌基因人 Runt 相关转录因子 3（*Runx*3）位点处的基因的甲基化，使抑癌基因的表达减少，增加癌症的发病率[32]。牙龈卟啉单胞菌是一种口腔致病菌，近年来已经证明，牙龈卟啉单胞菌的 LPS 能造成牙周损伤及炎症，能阻止牙周再生。用 LPS 处理人牙周膜细胞后检测到 *DNMT*1 基因的表达量显著升高，调控成骨细胞分化的关键转录因子 *Runx*2 基因发生超甲基化，使 *Runx*2 的表达量显著降低[33]，从而使牙周膜细胞中成骨细胞的分化受到抑制。

3　通过营养对 LPS 诱导的炎症反应的表观遗传调控

随着营养学、病理学和表观遗传学等学科的发展，越来越多的研究把营养和表观遗传联

系起来，发现表观遗传现象与营养水平有很大的关系。通过饲粮可以对表观遗传变化进行调控，从而影响 LPS 诱导的炎症反应的发生和发展。

3.1　蛋白质和能量水平

糖皮质激素受体（GR）和过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）都是核受体，GR 和 PPAR 能通过抑制 NF-κB 通路，对 LPS 诱导的炎症反应进行抑制[34]。在妊娠期给大鼠饲喂低蛋白质饲粮后，在子代的肝脏中发现 *GR* 和 *PPARα*基因的表达量显著升高，这 2 个基因的启动子区域出现低甲基化。这很有可能是由于蛋白质的缺乏使 *DNMT*1 基因的表达量降低，导致 *GR* 和 *PPARα*基因启动子发生低甲基化，使基因表达量升高[35]。*GR* 和 *PPARα*基因的表达量升高能一定程度上减缓炎症反应过程。蛋白质中的蛋氨酸是 DNA 甲基化中甲基供体的前体物质，理论上可以提高 DNA 甲基化程度，但是目前的研究还没有明确的证明这一点。能量水平也一定程度影响炎症因子的释放。给小鼠注射葡萄糖使其处于高糖状态 6 h 后，发现 NF-κB 中的 *p*65 启动子处 H3K4 发生了组蛋白修饰，这使 p65 依赖通路的促炎因子 *IL*-6、*iNOS* 和促炎黏附分子 1（*CAM*1）基因的表达量增加[36]。

3.2　甲基供体

蛋氨酸、叶酸、维生素 B_{12}、胆碱和甜菜碱都能通过间接或直接参与一碳循环过程，为 DNA 甲基化提供甲基，影响 DNA 甲基化[37]。蛋氨酸首先在蛋氨酸腺苷转移酶的作用下生成 S 腺苷甲硫氨酸（SAM），SAM 中的甲基十分活跃，SAM 作为甲基供体提供甲基后变成 S 腺苷高半胱氨酸（SAH）。叶酸在体内变成四氢叶酸（THF），然后以 5-甲基四氢叶酸的形式提供甲基。胆碱在体内会被氧化为甜菜碱。这些甲基供体能够整体上为一些炎症因子基因的甲基化提供甲基，从而抑制炎症反应的发生。如限制母羊妊娠期饲料中的叶酸、维生素 B_{12} 和蛋氨酸后，后代 4%的 CpG 岛位点的甲基化状态发生了变化[38]。有试验证明，添加叶酸能维持全基因组的甲基化水平，在由胃中螺杆菌引起的炎症反应中，叶酸能减少螺杆菌 LPS 引起的低甲基化，从而抑制炎症反应的发生，减少黏膜发炎和异常增生[39]。

3.3　维生素、矿物质和活性物质

维生素 B_2、维生素 B_6、维生素 B_{12} 是影响甲基化过程的重要物质。一碳单位代谢中的相关酶的构成需要这些维生素作为辅酶或辅因子。如维生素 B_2 是 THF 还原酶的辅因子；维生素 B_6 是丝氨酸羟甲基转移酶的辅酶；维生素 B_{12} 是 5-甲基四氢叶酸-高半胱氨酸甲基转移

酶的辅因子，严重缺乏这些维生素时会导致基因的低甲基化。微量矿物质元素也会对 DNA 甲基化产生一定的影响。硒和镁的作用跟维生素类似，是甲基化过程中相关酶的辅助因子，缺乏这些矿物质会降低 DNA 甲基化。绿茶里面的表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）能抑制 DNMT1 的活性。饲料中的大豆多酚和染料木黄酮可以降低转录因子 NF-κB 的活性，同时提高 DNA 甲基化水平和降低组蛋白 H3 上的乙酰化，使 *IL*-6 启动子处发生基因沉默[40]。组蛋白乙酰转移酶（HAT）是组蛋白发生乙酰化，激活炎症因子表达的关键酶，EGCG、染料木黄酮和姜黄素对 HAT 具有抑制作用，从而抑制炎症反应[41]。HDAC 是锌结合蛋白，所以 HDAC 的活性依赖于锌离子浓度，因此饲粮中的锌会影响炎症反应。

近年来发现，越来越多的多酚类物质具有抗炎作用。岩白菜素和红景天甙可以通过抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路，减少 TNF-α、IL-1β和 IL-6 的释放。原花青素能够负性调控 TLR4 介导的 NF-κB 信号通路[9]。地塞米松和异丁苯丙酸可以抑制 *TNF-α*和 *IL*-1*β*基因的表达[42]。巴马丁和丁酸盐都可以对 LPS 诱导的炎症反应中 *TNF-α*、*IL*-1*β*、*IL*-6 等促炎因子和 *TLR*4、*CD*14 基因的表达进行抑制；促进抗炎因子 *IL*-10 基因的表达[43-44]。以上活性物质都能一定程度上抑制 LPS 诱导的炎症反应，但它们在抗炎过程中的表观遗传学作用机制尚不清楚。

3.4　反刍动物饲粮组成和添加剂

为了提高奶牛产奶量，常给高产奶牛提供高精料饲粮，但是长期饲喂高精料饲粮会导致瘤胃液 pH 降低，增加瘤胃中革兰氏阴性菌的溶解，瘤胃中 LPS 的浓度增加[45]。给奶牛饲喂高精料的饲粮（65%的精料+35%玉米秸秆）后发现，其乳腺组织血液中的 LPS 浓度明显高于低精料组，且乳腺组织组蛋白 H3 的乙酰化程度跟乳腺组织血液中 LPS 浓度呈负相关[2]。高精料饲粮会增加胃肠道和体内的 LPS 浓度，并可能会引起乳腺组织等发生表观遗传变化，从而影响奶牛健康和生产性能。因此，应尽量避免使用过高比例精料的饲粮饲喂奶牛。有研究显示，使用丁酸钠能够有效降低高精料饲粮饲喂奶牛所带来的 LPS 增加现象[46]。此外，可以选择瘤胃降解较慢的精料，或用乳酸处理谷物使其在瘤胃内的降解减少[47]。还可以在饲粮中添加缓冲剂、吸附剂、益生菌、硫胺素等，以缓解瘤胃酸中毒，减少体内的 LPS。

4　小　结

炎症反应对于机体健康是一把双刃剑，适度的炎症反应对机体自身防御非常重要，但是过度或持续性的炎症将会对机体产生不良影响，甚至死亡。因此对炎症反应的有效调控尤为

重要。炎症反应的表观遗传学机制非常复杂，因为 DNA 甲基化和组蛋白修饰等方式都可以对炎症因子表达进行调控，而且相同的调控方式在不同的细胞或组织会产生不同的效果。基因中同时存在促炎基因和抗炎基因，这增加了人为调控炎症反应的复杂性。另外，甲基化等修饰方式除了在炎症反应中起作用，在其他方面（如生长、消化、繁殖等）的基因表达上也起作用，这可能又会影响这些方面基因的表达。因此，需要更加深入全面地了解各个反应的机制，以从整体上对机体进行精确调控才能更好地控制 LPS 诱导的炎症反应。目前高通量染色质免疫共沉淀和 DNA 甲基化定位等技术的发展，有助于人们更好地了解炎症反应在表观遗传学层面的分子机制。只有更好地了解了炎症反应的表观遗传学机制，才能更有效地从饲粮角度进行调控。

参考文献：

[1] 汪志，董国忠，吴剑波.内毒素对猪的危害及其控制[J].动物营养学报,2017(2):397-402.

[2] DONG G,QIU M,AO C,et al.Feeding a high-concentrate corn straw diet induced epigenetic alterations in the mammary tissue of dairy cows[J].PLoS One,2014,9(9):e107659.

[3] TOBIAS P S,MATHISON J C,ULEVITCH R J.A family of lipopolysaccharide binding proteins involved in responses to gram-negative sepsis[J].Journal of Biological Chemistry,1988,263(27):13479-13481.

[4] HAILMAN E,LICHENSTEIN H S,WURFEL M M,et al.Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14[J].Journal of Experimental Medicine,1994,179(1):269-277.

[5] TOMLINSON J E,BLIKSLAGER A T.Interactions between lipopolysaccharide and the intestinal epithelium[J].Journal of the American Veterinary Medical Association,2004,224(9):1446-1452.

[6] GUHA M,MACKMAN N.LPS induction of gene expression in human monocytes[J].Cellular Signalling,2001,13(2):85-94.

[7] SWEET M J,HUME D A.Endotoxin signal transduction in macrophages[J].Journal of Leukocyte Biology,1996,60(1):8-26.

[8] KAWAI T,AKIRA S.Toll-like receptor downstream signaling[J].Arthritis Research &

Therapy,2004,7(1):12-19.

[9] 邢静，李玉玲，张彧,等.内毒素介导的炎症反应机制和多酚类化合物抗炎治疗的研究进展[J].中华危重症医学杂志,2016,9(4):283-288.

[10] TCHURIKOV N A.Molecular mechanisms of epigenetics[J].Biochemistry,2005,70(4):406-423.

[11] 薛京伦.表观遗传学:原理技术与实践[M].上海科学技术出版社,2006.

[12] WEINMANN A S,MITCHELL D M,SANJABI S,et al.Nucleosome remodeling at the IL-12 p40 promoter is a TLR-dependent,Rel-independent event[J].Nature Immunology,2001,2(1):51-57.

[13] AUNG H T,SCHRODER K,HIMES S R,et al.LPS regulates proinflammatory gene expression in macrophages by altering histone deacetylase expression[J].Faseb Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology,2006,20(9):1315-1327.

[14] PARK G Y,JOO M,PEDCHENKO T,et al.Regulation of macrophage cyclooxygenase-2 gene expression by modifications of histone H3[J].American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology,2004,286(5):L956-962.

[15] BAYARSAIHAN D.Epigenetic mechanisms in inflammation[J].Journal of Dental Research,2011,90(1):9-17.

[16] HAZZALIN C A,MAHADEVAN L C.Dynamic acetylation of all lysine 4–methylated histone H3 in the mouse nucleus:analysis at c-fos and c-jun[J].PLoS Biology,2005,3(12):2111-2126.

[17] GOUGH D J,MESSINA N L,HII L,et al.Functional crosstalk between type Ⅰ and Ⅱ interferon through the regulated expression of *STAT*1[J].PLoS Biology,2010,8(4):e1000361.

[18] CHEN X,BAROZZI I,TERMANINI A,et al.Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2012,109(42):2865-2874.

[19] SHAKESPEAR M R,HOHENHAUS D M,KELLY G M,et al.Histone deacetylase 7 promotes Toll-like receptor 4-dependent proinflammatory gene expression in macrophages[J].Journal of Biological Chemistry,2013,288(35):25362-25374.

[20] YAN B,XIE S,LIU Z,et al.HDAC6 deacetylase activity is critical for lipopolysaccharide-induced activation of macrophages[J].PLoS One,2014,9(10):e110718.

[21] HALILI M A,ANDREWS M R,LABZIN L I,et al.Differential effects of selective HDAC inhibitors on macrophage inflammatory responses to the Toll-like receptor 4 agonist LPS[J].Journal of Leukocyte Biology,2010,87(6):1103-1114.

[22] SERRAT N,SEBASTIAN C,PEREIRALOPES S,et al.The response of secondary genes to lipopolysaccharides in macrophages depends on histone deacetylase and phosphorylation of C/EBPβ[J].Journal of Immunology,2014,192(1):418-426.

[23] EL GAZZAR M,YOZA B K,CHEN X,et al.G9a and HP1 couple histone and DNA methylation to TNFα transcription silencing during endotoxin tolerance[J].Journal of Biological Chemistry,2008, 283(47):32198-32208.

[24] MEDZHITOV R,HORNG T.Transcriptional control of the inflammatory response[J].Nature Reviews Immunology,2009,9(10):692-703.

[25] TIZIANA A,RAFFAELA P,SILVIA P,et al.LPS-induced IL-8 activation in human intestinal epithelial cells is accompanied by specific histone H3 acetylation and methylation changes[J].BMC Microbiology,2010, 10(1):1-8.

[26] HUANG J,WAN D,LI J,et al.Histone acetyltransferase PCAF regulates inflammatory molecules in the development of renal injury[J].Epigenetics,2015,10(1):62-72.

[27] DAS N D,CHOI M R,JUNG K H,et al.Functional analysis of histone demethylase Jmjd2b on lipopolysaccharide-treated murine neural stem cells (NSCs)[J].Neurotoxicity Research,2013,23(2):154-165.

[28] PFALZER A C,CHOI S W,TAMMEN S A,et al.S-adenosylmethionine mediates inhibition of inflammatory response and changes in DNA methylation in human macrophages[J].Physiological Genomics,2014,46(17):617-623.

[29] KOVACS E J,OPPENHEIM J J,CARTER D B,et al.Enhanced interleukin-1 production by human monocyte cell lines following treatment with 5-azacytidine[J].Journal of Leukocyte Biology,1987,41(1):40-46.

[30] CHENG C,HUANG C,MA T T,et al.SOCS1 hypermethylation mediated by DNMT1 is associated with lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophages[J].Toxicology Letters,2014,225(3):488-497.

[31] SULLIVAN K E,REDDY A B,DIETZMANN K,et al.Epigenetic regulation of tumor necrosis factor alpha[J].Molecular & Cellular Biology,2007,27(14):5147-5160.

[32] KATAYAMA Y,TAKAHASHI M,KUWAYAMA H.Helicobacter pylori causes *runx*3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells,which is mediated by nitric oxide produced by macrophages[J].Biochemical & Biophysical Research Communications,2009,388(3):496-500.

[33] UEHARA O,ABIKO Y,SAITOH M,et al.Lipopolysaccharide extracted from prphyromonasgingivalis induces DNA hypermethylation of runt-related transcription factor 2 in human periodontal fibroblasts[J].Journal of Microbiology Immunology & Infection, 2014,47(3):176-181.

[34] GLASS C K, OGAWA S.Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity[J].Nature Reviews Immunology,2006,6(1):44-55.

[35] LILLYCROP K A,PHILLIPS E S,TORRENS C,et al.Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR alpha promoter of the offspring[J].British Journal of Nutrition,2008,100(2):278-282.

[36] ELOSTA A,BRASACCHIO D,YAO D,et al.Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia[J].Journal of Experimental Medicine,2008,205(10):2409-2417.

[37] FEIL R,FRAGA M F.Epigenetics and the environment:emerging patterns and implications[J].Nature Reviews Genetics,2011,13(2):97-109.

[38] KEVIN D ,CINZIA A,RAVINDER S,et al.DNA methylation,insulin resistance,and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2007,104(49):19351-19356.

[39] GONDA T A,KIM Y I,SALAS M C,et al.Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent Helicobacter-associated gastric cancer in mice[J].Gastroenterology,2012,142(4):824-833.

[40] SZARC V S K,NDLOVU M N,HAEGEMAN G,et al.Nature or nurture:let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders[J].Biochemical Pharmacology,2010,80(12):1816-1832.

[41] MCKAY J A,MATHERS J C.Diet induced epigenetic changes and their implications for health. [J].Acta Physiologica,2011,202(2):103-118.

[42] 邱海波，潘家绮.内毒素诱导器官损伤中炎症性细胞因子的表达及药物治疗探讨[J].中华医学杂志,1996(4):254-257.

[43] YAN B,WANG D,DONG S,et al.Palmatine inhibits TRIF-dependent NF-κB pathway against inflammation induced by LPS in goat endometrial epithelial cells[J].International Immunopharmacology,2017,45:194-200.

[44] WANG F,LIU J,WENG T,et al.The inflammation induced by lipopolysaccharide can be mitigated by short-chain fatty acid,butyrate,through upregulation of IL-10 in septic shock[J].Scandinavian Journal of Immunology,2017,85(4):258-263.

[45] DONG G,LIU S,WU Y,et al.Diet-induced bacterial immunogens in the gastrointestinal tract of dairy cows:Impacts on immunity and metabolism[J].Acta Veterinaria Scandinavica,2011,53(1):48.

[46] DAI H,LIU X,YAN J,et al.Sodium butyrate ameliorates high-concentrate diet-induced inflammation in the rumen epithelium of dairy goats[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2017,65(3):596-604.

[47] IQBAL S,ZEBELI Q,MAZZOLARI A,et al.Feeding rolled barley grain steeped in lactic acid modulated energy status and innate immunity in dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2010,93(11):5147-5156.

Epigenetic Mechanisms and Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Their Nutritional Manipulations

CHEN Jingbo DONG Guozhong* SUN Yawang ZHANG Zhu

(*Chongqing Key Laboratory of Forage and Herbivores*, *College of Animal Science and Technology*, *Southwest University*, *Chongqing* 400716, *China*)

Abstract: In practical animal production, lipopolysaccharide widely presents in air, drinking water, feed and feces. In addition, heat stress and the feeding of high concentrate diets also lead to release of more lipopolysaccharide in digestive tract. When lipopolysaccharide enters the body, it can cause inflammation. Studying molecular mechanisms and manipulative avenues of lipopolysaccharide-induced inflammation is of great significance for improving animal health and production performance. From an epigenetic point of view, mechanisms of inflammation may be better understood at the molecular level. Moreover, there is a close relationship between nutritional factors and epigenetic alterations. This article reviewed the epigenetic mechanisms of lipopolysaccharide-induced inflammation and their nutritional manipulations.

Key words: lipopolysaccharide; inflammation; epigenetics; mechanism; nutritional manipulation

*Corresponding author, professor, E-mail: gzdong@swu.edu.cn （责任编辑　王智航）